

BEST AVAILABLE COPY

(1)

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN
AN 2001-540378 [60] WPIINDEX
DNC C2001-161253

TI Preparation of acyl heteroaromatic compound useful as intermediate for e.g. drugs, comprises reacting furan, thiophene or pyrrole with 2-5C acid anhydride as an acylating agent in presence of metal ion exchanged clays.

DC B03 D23 E13
IN CHAUDARY, B M; KANTAM, M L; RAGHAVAN, K V; SATEESH, M; RAGHAVEN, K V
PA (COUL) COUNCIL SCI & IND RES; (COUL) CSIR COUNCIL SCI IND RES
CYC 27

PI US 6274741 B1 20010814 (200160)* 5 C07D207-333
EP 1138681 A1 20011004 (200166)* EN C07D333-22
R: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT
RO SE SI
JP 2001288166 A 20011016 (200176)* 21 C07D207-333 <--
EP 1138681 B1 20031015 (200368)* EN C07D333-22
R: DE FR IT NL
DE 60005922 E 20031120 (200401)* C07D333-22

ADT US 6274741 B1 US 2000-538095 20000329; EP 1138681 A1 EP 2000-302739
20000331; JP 2001288166 A JP 2000-97964 20000331; EP 1138681 B1 EP
2000-302739 20000331; DE 60005922 E DE 2000-00005922 20000331, EP
2000-302739 20000331

FDT DE 60005922 E Based on EP 1138681

PRAI US 2000-538095 20000329; EP 2000-302739 20000331;
JP 2000-97964 20000331; DE 2000-605922 20000331

IC ICM C07D207-333; C07D333-22
ICS B01J021-16; C07D307-40; C07D307-46; C07D307-50

ICA C07B061-00

AB US 6274741 B UPAB: 20011018
NOVELTY - Preparation of acyl heteroaromatic compound (I) involves reacting a heteroaromatic compound selected from furan, thiophene and pyrrole with 2-5C acid anhydride (Ia) as an acylating agent in presence of metal ion exchanged clay (Ib) as catalyst at 0 - 130 deg. C for 1 - 24 hours, followed by separation of the acyl heteroaromatic.
USE - As important intermediate for drugs, pharmaceuticals and flavoring agents for foodstuffs (claimed).
ADVANTAGE - The process is economical and eliminates the use of corrosive and stoichiometric quantities aluminum chloride and other Lewis and protic acid catalysts. The process gives excellent yields. Selectivity for 2-acyl heteroaromatic compounds is greater than 99% (claimed) and the compounds can be directly used without further purification for the preparation of drugs and pharmaceuticals (claimed). The product is devoid of 3-acyl heteroaromatic compounds. Work-up procedure is simple. The process is ecofriendly and environmentally safe since there is no disposal problem as the catalyst can be used for several cycles. The catalyst though subjected to several recycles displays consistent activity.

Dwg.0/0

FS CPI
FA AB; DCN
MC CPI: B05-A01B; B05-A03; B07-A01; B07-B01; B07-D02; B10-G02; B11-C01;
D03-H01B; E07-A01; E07-B01; E07-D02

(1)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-288166

(P2001-288166A)

(43)公開日 平成13年10月16日 (2001.10.16)

(51) Int.CI.	識別記号	F I	マークコード (参考)
C07D207/333		C07D207/333	4C023
B01J 21/16		B01J 21/16	Z 4C037
C07D307/46		C07D307/46	4C069
333/22		333/22	4G069
// C07B 61/00	300	C07B 61/00	300 4H039
		審査請求 未請求	請求項の数11 ○ L 外国語出願 (全21頁)

(21)出願番号 特願2000-97964 (P2000-97964)

(22)出願日 平成12年3月31日 (2000.3.31)

(71)出願人 595023873
 カウンシル・オブ・サイエンティフィック
 ・アンド・インダストリアル・リサーチ
 インド国ニューデリー-110001, ラフィ・
 マーク (番地表示なし)

(72)発明者 ボヤバチ マノランジャン ショウダリー
 インド国 ハイデラバード 500 007 (番地なし) インディアン インスティチュート オブ ケミカル テクノロジー内

(74)代理人 100059258
 弁理士 杉村 晓秀 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】金属イオン交換クレーを用いてヘテロ芳香族化合物からアシルヘテロ芳香族化合物を調製する方法

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 薬剤、医薬および調味料に対する重要な中間体として使用できるアシルヘテロ芳香族化合物の調整方法に関する。

【解決手段】 フラン、チオフェンおよびピロールの中から選択されるヘテロ芳香族化合物をアシル化剤としての炭素数2~5の酸無水物と、触媒として Fe^{3+} 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Al^{3+} 、 La^{3+} - 交換クレー等の金属イオン交換クレーを使用して0~130℃の温度範囲で1~24時間反応させること、および従来方法によりアシルヘテロ芳香族化合物を分離して高純度の生成物を得ることを含んで構成される調整法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 製剤、医薬品、フレーバーに対する重要な中間体として有用なアシルヘテロ芳香族化合物の調製法であって、前記調製法が、フラン、チオフェンおよびピロールから選択されるヘテロ芳香族化合物を、アシル化剤としての炭素数2～5の酸無水物と、触媒としての金属イオン交換クレーを用いて、0～130℃で1～24時間反応させること、および常法によりアシルヘテロ芳香族化合物を分離させ、高純度で生成物を得ることを含んで構成される調製法。

【請求項2】 使用される前記触媒が金属イオン交換クレーである請求項1記載の調製法。

【請求項3】 前記金属イオン交換クレーがFe³⁺、Zn²⁺、Cu²⁺、Al³⁺、La³⁺-交換クレーから選択される請求項1記載の調製法。

【請求項4】 前記金属イオン交換クレーが、より安価でかつ天然産のクレーから調製される請求項1記載の調製法。

【請求項5】 使用される前記触媒が、天然のモンモリロナイトまたは酸処理モンモリロナイトから容易に得られる金属イオン交換クレーである請求項1記載の調製法。

【請求項6】 使用される炭素数2～5の酸無水物が無水酢酸から吉草酸までの中から選択される請求項1記載の調製法。

【請求項7】 前記反応が好ましくは20～80℃で2～12時間行われる請求項1記載の調製法。

【請求項8】 ヘテロ芳香族化合物とアシル化剤の比が5：1である請求項1記載の調製法。

【請求項9】 前記反応に対して選択される溶媒が自己溶媒としてのヘテロ芳香族化合物である請求項1記載の調製法。

【請求項10】 前記反応により2-アシルヘテロ芳香族化合物が99%を超える高収率で選択的に得られる請求項1記載の調製法。

【請求項11】 得られる前記2-アシルヘテロ芳香族化合物はさらに精製することなく、特定の薬剤および医薬を得るために、直接使用できる請求項1記載の調製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はヘテロ芳香族化合物から、製薬、医薬品、食料に対するフレーバーに対する重要な中間体であるアシルヘテロ芳香族化合物を調製するための改良された方法に関する。特に、本発明は、高純度でアシルヘテロ芳香族化合物を、ヘテロ芳香族から、アシル化剤として炭素数2～5の酸無水物を使用して、金属交換クレーの存在下で調製する方法に関する。

【0002】 特に、本発明が関するものは、アシルヘテロ芳香族化合物を、ヘテロ芳香族化合物からエコフレンド

リーに調製する方法であって、この方法は、アシル化剤として酸無水物および触媒として金属イオン交換クレーを用い、フリーデルークラフツ試薬として、化学量論量の腐食性および毒性の塩化アルミニウムおよび他のルイス酸やプロトン性酸を使用しない。このアシル化生成物は、製薬、医薬品、フレーバー、芳香剤に対する価値ある中間体である。

【0003】 2-アセチルチオフェンを普通に調製するには、フリーデルークラフツアセチル化によりチオフェンを酢酸、塩化アセチル、または無水酢酸を用いてルイス酸またはプロトン性酸の存在下で処理する。この生成物を蒸留して精製する。通常、この生成物は1～2%の3-アセチルチオフェンを不純物として含んでいる。たいていの目的に対しては、98～99%の2-アセチルチオフェンで充分間に合う。

【0004】

【従来の技術】 Finan氏等による刊行物「Journal Chemical Society」(2728, 1963年)を参照すると、ここでは、2-アセチルフラン誘導体をフランからBF₃・Et₂Oを用いて調製している。これの欠点はBF₃・Et₂Oは高価で扱い難いことである。

【0005】 米国特許第4,266,066号を参照すると、ここでは、アセチル化化合物を調製するのに、カルボン酸ハロゲン化物、特にカルボン酸塩化物をアルミニウム-アルキル化合物と20～100℃で反応させている。この反応混合物は常法で処理され、適宜、水を用いて分解され、その後、蒸留される。上記方法の欠点は、化学量論量のアルミニウム化合物や反応後に多量の固体廃棄物を出す有害な材料を使用することおよび危険な分離法を用いてアルミナゲルから前記生成物を得ることである。

【0006】 独国特許Ger. Offen. DE 3,618,964およびHoelderich等による刊行物「Studies in Surface Science and Catalysis」49A, 49, 1989を参照すると、ここでは、ゼオライト触媒の存在下で、アシル化剤を用いたヘテロ芳香族化合物の蒸気相アシル化方法が記載されている。これの主な欠点はアシルヘテロ芳香族化合物の収率が23～41%と悪いことと、蒸気相反応により多くのエネルギーが要ることである。

【0007】 カーク・オスマーによる「Encyclopedia of Chemical Technology」24巻、第IV版、38頁、1997を参照すると、ここでは、チオフェンのアシル化を行う際に、酸無水物を用い、リン酸またはAlCl₃、SnCl₄、ZnCl₂のような他の触媒を酸塩化物と共に存在させる。これの欠点は、全反応から0.5～2.0%の3-異性体を生じることである。ユーザーの規格に適合させるために、3-異性体の量を最小限にする触媒系を見出す試みが熱心に続けられてきた。

【0008】米国特許第5,371,240号を参照すると、ここでは3-アセチルチオフェン混入2-アセチルチオフェンを選択的求電子置換法、つまり臭素化、続く分別蒸留で除去する。これの欠点は純粋な生成物を得るために、付加的な段階、つまり臭素化が要ることである。

【0009】Fripiat等による刊行物「Journal of Catalysis」182, 257, 1999を参照すると、ここでは、塩化ブチリルを用いたチオフェンのアシル化をゼオライトの存在下で行い、液相中で定量的な収率を得る。これの欠点は合成ゼオライトが高価であることである。

【0010】フリーデルークラフツアシル化に対して従来のルイス酸金属塩化物を使用する際の固有の欠点はこれらが再生できず、かつ形成されたカルボニル生成物との錯体化のために化学量論量以上を必要とすることである。得られた中間錯体を加水分解により分解処理すると多量の廃棄物を生じ、かつ分離には時間と費用がかかる。

【0011】アシルヘテロ芳香族化合物の調製に対して、実に種々のアプローチがなされてきた。したがって、アシルヘテロ芳香族化合物の調製法に対して必要なことは、操作が簡単で、毒性および/または腐食性のない培地で行えることである。さらに、触媒は分離が簡単であり、再利用できることが必要である。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明の主な目的はチオフェン、フランおよびピロールから選択されるヘテロ芳香族化合物からアシルヘテロ芳香族化合物を調製する方法を改良することであり、この方法は、アシル化剤として炭素数2~5の酸無水物を用い金属イオン交換クレーの存在下で0~130℃の範囲の温度にて1~24時間反応させ、アシルヘテロ芳香族化合物を常法で分離し、高純度の生成物を得る。この方法には上記のような欠点がない。

【0013】本発明の他の目的は、より安価で天然に産出する金属イオン交換クレーを触媒として利用することである。本発明の他の目的は、交換用に選択される金属イオンはFe³⁺、Zn²⁺、Cu²⁺、Al³⁺、La³⁺であることである。本発明の他の目的は、選択されるヘテロ芳香族化合物はチオフェン、フランおよびピロールであることである。

【0014】更に、本発明の他の目的は、使用される触媒の量はアシル化剤に対して1~30重量%であることである。更に、本発明の他の目的は、炭素数2~5の酸無水物をアシル化剤として使用することである。更に、本発明の他の目的は、ヘテロ芳香族化合物とアシル化剤の比を5:1~1:5にすることである。更に、本発明の他の目的は、前記反応を0~130℃の範囲の温度で1~24時間行うことである。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明の新規性が存在するのは、天然に産出するモンモリロナイトおよび酸処理されたモンモリナイトからイオン交換法により容易に得られる金属イオン交換クレーを使用して、フラン、チオフェン、およびピロール等のヘテロ芳香族化合物をアシル化し、これにより、初めて、選択的に2-アシルヘテロ芳香族化合物を>99%という優れた収率で得ることにある。このようにして得られた2-アシルヘテロ芳香族化合物には、位置異性体である3-アシルヘテロ芳香族化合物が全くない。これは可溶なルイス酸を使用するアシル化法では普通に生じる異物である。このように本発明は高純度で所望の異性体を提供する。この異性体は特定の薬剤や医薬に対する中間体として使用される。可溶なルイス酸とは違って、ここで使用する固体触媒は溶出液を生じない。本発明法で使用する触媒は、安価であり、穏和な反応条件で数回再利用できるので、本発明にかかる方法はエコフレンドリーであるのみならず、経済的に実施できる。

【0016】従って、本発明は薬剤、医薬、調味料に対する重要な中間体であるアシルヘテロ芳香族化合物の改良した調製法を提供する。この方法は、フラン、チオフェンおよびピロールから選択されたヘテロ芳香族化合物をアシル化剤として炭素数2~5の酸無水物と、触媒として金属イオン交換クレーを使用して0~130℃の温度で1~24時間反応させること、および前記アシルヘテロ芳香族化合物を従来法により分離して高純度の生成物を得ることを含んで構成される。

【0017】

【発明の実施の形態】本発明の一態様では、使用される触媒は金属イオン交換クレーである。本発明の一態様では、使用される触媒は金属イオン交換クレーであり、これは天然のモンモリロナイトまたは酸処理したモンモリロナイトから容易に得られる。本発明の一態様では、使用される金属イオン交換クレーはFe³⁺、Zn²⁺、Cu²⁺、Al³⁺、La³⁺-交換クレーである。本発明の一態様では、金属イオン交換クレーはより安価で天然のクレーから調製される。本発明の一態様では、交換用に使用される金属イオンはFe³⁺、Zn²⁺、Cu²⁺、Al³⁺、La³⁺である。本発明の一態様では、使用されるアシル化剤は炭素数2~5の酸無水物、すなわち無水酢酸から無水吉草酸までの中から選択される。本発明の一態様では、この反応は好ましくは20~80℃で2~12時間行われる。本発明の一態様では、この反応は>99%の高収率で選択的に、2-アシルヘテロ芳香族化合物を生成する。本発明の一態様では、得られた2-アシルヘテロ芳香族化合物はさらに生成することなく直接使用して、特定の薬剤および医薬を調製できる。本発明の一態様では、ヘテロ芳香族化合物対アシル化剤の比は5:1であり、反応のために選択される溶媒はヘテロ芳香族化合物であり、自己溶媒である。

【0018】天然のモンモリロナイトおよび酸処理したモンモリロナイトから陽イオン交換法によって容易に得られる金属イオン交換クレーを使用して、フラン、チオフェン、およびピロール等のヘテロ芳香族化合物をアシル化することにより、2-アシルヘテロ芳香族化合物を>99%の高収率で得る。クレー中に支配的に存在するルイス酸は、酸無水物、すなわちフリーデル-クラフツ求電子置換に対して必要な酸無水物から効果的にアシル陽イオン求電子試薬を生じる。2-アシルヘテロ芳香族化合物の選択的形成は、ここで使用され、容易に求電子試薬を生じるクレー触媒の強ルイス酸によりもたらされる好ましい電子的效果のためである。可溶なルイス酸と違って、ここで使用される固体の触媒はいかなる溶出液も生じない。この触媒は安価で穏やかな条件下で数回にわたり再使用できるので、本発明の方法はエコフレンドリーのみならず、経済的である。金属イオン交換クレーを実施例において調製し、これらを使用し、実施例に記載したようにして酸無水物を用いてヘテロ芳香族化合物をアシル化した。

【0019】

【実施例】実施例1

触媒の調製

a) K 10モンモリロナイト

合成に使用したモンモリロナイトを、(Fluka Grade K10)から0.8当量の交換容量で得た。

b) Fe^{3+} -交換モンモリロナイト触媒

1リットルの FeCl_3 (1.0 M) の水溶液に、攪拌下に80gのK 10 モンモリロナイトを添加した。モンモリロナイトK 10 の交換容量を飽和にするために、16~30時間攪拌を継続した。このクレー懸濁液を遠心分離し、上澄み液を捨てた。このクレー触媒を濾過し、蒸留水で洗浄し、廃液から Cl^- イオンが消失するまでこの洗浄を繰り返した。このクレーを一晩オーブン中で120°Cにて乾燥し、最後に乳鉢ですりつぶした。

c) Zn^{2+} -交換触媒

実施例bにおけると同様の方法で、1Mの ZnCl_2 溶液と80gのK10モンモリロナイトを攪拌して、 Zn^{2+} -交換触媒を調製した。

【0020】実施例2

ピロール(40ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、および Fe^{3+} -交換クレー触媒(0.5 g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下室温にて攪拌した。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を濾過し、この反応混合物を蒸留し、粗生成物を収率0.9gで得た。

【0021】実施例3

ピロール(40ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、および Fe^{3+} -交換クレー触媒(0.5 g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下80°Cにて攪拌した。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を

濾過し、この反応混合物を蒸留し、粗生成物を収率1.0gで得た。

【0022】実施例4

ピロール(40ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、およびK 10モンモリロナイト触媒(0.5 g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下80°Cにて攪拌した。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を濾過し、この反応混合物を樹脂流し、粗生成物を収率0.6gで得た。

10 【0023】実施例5

ピロール(40ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、および Zn^{2+} -交換クレー触媒(0.5 g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下80°Cにて攪拌した。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を濾過し、この反応混合物を蒸留し、粗生成物を収率0.9gで得た。

【0024】実施例6

チオフェン(50ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、および Fe^{3+} -交換クレー触媒(0.5 g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下室温にて攪拌した。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を濾過し、この反応混合物を蒸留し、粗生成物を収率0.7gで得た。

【0025】実施例7

チオフェン(50ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、および Fe^{3+} -交換クレー触媒(0.5 g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下80°Cにて攪拌した。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を濾過し、この反応混合物を濃縮し、粗生成物を収率1.2gで得た。

30 【0026】実施例8

チオフェン(50ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、および Zn^{2+} -交換クレー触媒(0.5 g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下80°Cにて攪拌した。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を濾過し、この反応混合物を蒸留し、粗生成物を収率1.1gで得た。

【0027】実施例9

40 フラン(50ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、および Fe^{3+} -交換クレー触媒(0.5 g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下室温にて攪拌した。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を濾過し、この反応混合物を蒸留し、粗生成物を収率1.0gで得た。

【0028】実施例10

フラン(50ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、および Fe^{3+} -交換クレー触媒(0.5 g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下室温にて攪拌した。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を濾過し、この反応混合物を蒸留し、粗生成物を収率0.9gで

得た。

【0029】実施例11

フラン(50ミリモル)、無水酢酸(10ミリモル)、およびZn²⁺-交換クレー触媒(0.5g)の混合物を丸底フラスコ(50ミリリットル)中で窒素雰囲気下室温にて攪拌し

た。この反応完了後(G.C.が後続)、この反応混合物を濾過し、この反応混合物を蒸留し、粗生成物を収率0.8gで得た。

【0030】

【表1】

金属イオン交換クレー存在下における無水酢酸を用いたヘテロ芳香族化合物のアセチル化

実施例 No.	ヘテロ芳香族 化合物	触媒	温度 (°C)	時間 (h)	単離収率 (%) ^a	生成物の分布	
						2-アセチルヘテロ 芳香族化合物	その他
2	ピロール	Fe ³⁺ -モンモリロナイト	室温	12	86	>99%	--
3	ピロール	Fe ³⁺ -モンモリロナイト	80	6	98	95	5
4	ピロール	K10-モンモリロナイト	80	8	60	96	4
5	ピロール	Zn ²⁺ -モンモリロナイト	80	6	87	95	5
6	チオフェン	Fe ³⁺ -モンモリロナイト	室温	8	56	>99%	--
7	チオフェン	Fe ³⁺ -モンモリロナイト	80	5	97	>99%	--
8	チオフェン	Zn ²⁺ -モンモリロナイト	80	5	92	>99%	--
9	フラン	Fe ³⁺ -モンモリロナイト	40	8	98	92	8
10	フラン	Fe ³⁺ -モンモリロナイト	室温	12	82	>99%	--
11	フラン	Zn ²⁺ -モンモリロナイト	室温	12	77	>99%	--

^a 無水酢酸に対する

【0031】

【発明の効果】1 アシルヘテロ芳香族化合物の、新規でエコフレンドリーな製造方法である。

2 腐蝕性の、化学量論量の塩化アルミニウムおよび他のルイス酸およびプロトトン性酸触媒が不要である。

3 交換金属イオンは高収率下での、ヘテロ芳香族化合物のアシル化に対する触媒として初めて使用される。

4 2-アシルヘテロ芳香族化合物に対する選択性は触媒としてのクレー存在下で99%より高い。

5 可溶なルイス酸を使用するアシル化方法で通常生成される3-アシルヘテロ芳香族化合物が生成されない。

6 本発明において得られた2-アシルヘテロ芳香族化合物は特定の薬剤および医薬の調製に対して直接使用できる。

7 作業手順は簡単である。

8 本発明の触媒は数回使用できるので、処分に関して問題は生じない。この触媒は数回使用され、安定した活性を示す。

9 本発明は処分問題がないので、環境に対して安全である。

10 本発明の方法は経済的である。

フロントページの続き

(72)発明者 ムトヤーラ サティーシュ
インド国 ハイデラバード 500 007
(番地なし) インディアン インスティチュート オブ ケミカル テクノロジー
内

(72)発明者 マンネパッリ ラクシュミ カンタム
インド国 ハイデラバード 500 007
(番地なし) インディアン インスティチュート オブ ケミカル テクノロジー
内

(72)発明者 コンダピュラム ヴィジャヤ ラガファン
インド国 ハイデラバード 500 007
(番地なし) インディアン インスティチュート オブ ケミカル テクノロジー
内

Fターム(参考) 4C023 DA02
4C037 HA19
4C069 AC07 BB02 BB22 CC17
4G069 AA03 AA08 BA10A BA10B
BA36A BC16A BC31A BC35A
BC35B BC66A BC66B CB61
DA05 FA01 FB14 FB26
4H039 CA62 CD10 CL25

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.